

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: 84400490.3

(51) Int. Cl.³: **C 07 C 103/78**
C 07 C 103/30, C 07 C 149/41
A 61 K 31/00
//C07D303/22

(22) Date de dépôt: 12.03.84

(30) Priorité: 14.03.83 FR 8304150
 21.11.83 FR 8318509

(43) Date de publication de la demande:
 24.10.84 Bulletin 84/43

(84) Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: CARPIBEM (CENTRE D'ACTIVITE ET DE
 RECHERCHE PHARMACEUTIQUE INDUSTRIELLE
 BIOLOGIQUE ET MEDICALE) Société Anonyme dite:
 128, rue Danton
 F-92500 Rueil-Malmaison(FR)

(72) Inventeur: Bouley, Etienne
 9, rue Moguez
 F-92210 Saint-Cloud(FR)

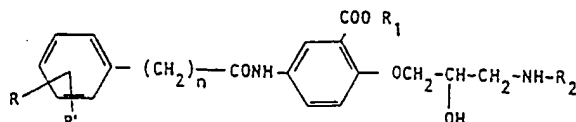
(72) Inventeur: Lacrampe, Jean
 14, allée de Saint Cucufa
 F-92420 Vaucresson(FR)

(72) Inventeur: Teulon, Jean-Marie
 12 Résidence Bel Ebat
 F-78170 La Celle Saint Cloud(FR)

(74) Mandataire: Richebourg, Michel François et al,
 Cabinet Beau de Loménie 55, rue d'Amsterdam
 F-75008 Paris(FR)

(54) Nouveaux (carbéthoxy-2 benzalkylamido-4 phénoxy)-1 amino-3 propanols-2, leurs préparations et leurs utilisations en thérapeutique.

(57) Les composés de formule:



dans laquelle:

-R et R' peuvent chacun désigner un atome d'hydrogène,
 un atome d'halogène, un groupe nitro ou des radicaux alkyles
 ou alkoxy ou un groupe SCH₃ ou CF₃.

-R₁ et R₂ représentent un radical alkyle; et -n désigne un
 nombre entier inférieur à 5.

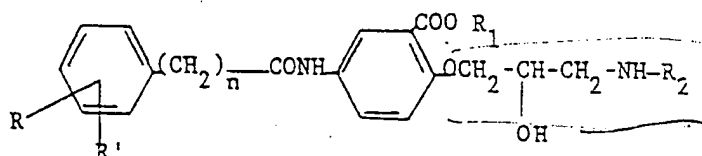
Ces composés sont doués de propriétés diurétiques et pour
 certains, β_1 bloquantes.

Ils sont utiles pour le traitement de l'hypertension.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule

5



Formule (I)

dans laquelle :

- R et R' peuvent chacun désigner un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe nitro ou des radicaux alkyles ou alkoxy en C1-C5, ramifiés ou non, ou un groupe SCH₃ ou CF₃.
 - R₁ représente un radical alkyle inférieur en C1-C5, ramifié ou non ;
 - R₂ représente un radical alkyle inférieur en C1-C5, ramifié ou non ; et
 - n désigne un nombre entier inférieur à 5.
2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ représente le groupe éthyle.
3. Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₂ représente le radical isopropyle ou tertiaire.
4. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que n est égal à 0 ou 1.
5. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R = H et R' = F ou R = R' = F.
6. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les suivants :
- [Carbéthoxy-2 (fluoro-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 tertiairebutylamino-3 propanol-2,
 - [Carbéthoxy-2 (fluoro-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 isopropylamino-3 propanol-2,
 - [Carbéthoxy-2 (fluoro-3 benzamido)-4 phénoxy]-1 tertiairebutylamino-3 propanol-2,

- Chlorydrate de [carbéthoxy-2 (fluoro-3 benzamido)-4 phénoxy]-1
isopropylamino-3 propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (fluoro-2 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 5 Chlorhydrate de: [carbéthoxy-2 (fluoro-2 benzamido)-4 phénoxy]-1
isopropylamino-3 propanol-2,
[Carbéthoxy-2 benzamido-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (méthyl-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 10 [Carbéthoxy-2 (méthyl-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 isopropylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (méthoxy-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (difluoro-2,4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 15 [Carbéthoxy-2 (fluoro-4 benzacétamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (fluoro-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 20 [Carbéthoxy-2 (fluoro-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 isopropylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (fluoro-3 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (chloro-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 25 [Carbéthoxy-2 (méthyl-3 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (méthoxy-3 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
- 30 [Carbéthoxy-2 (méthyl-2 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,
[Carbéthoxy-2 (méthylthio-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3
propanol-2,

[Carbéthoxy-2 (chloro-3 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2,

Chlorhydrate de [carbéthoxy-2 (fluoro-2 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2,

5 [Carbéthoxy-2 (trifluorométhyl-4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2,

[Carbéthoxy-2 (méthoxy-2 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2,

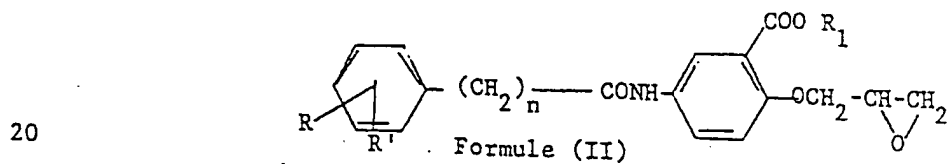
10 [Carbéthoxy-2 (chloro-2 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2 et chlorhydrate,

Chlorhydrate de [carbéthoxy-2 (difluoro-2,4 benzamido)-4 phénoxy]-1 terbutylamino-3 propanol-2.

7. Procédé de préparation des nouveaux composés selon
15 l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir une base de formule :

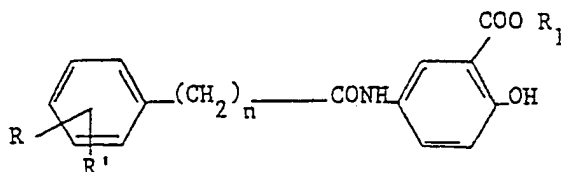


sur un composé de formule :



R, R', R₁ et n étant tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, sans solvant ou dans un solvant organique usuel comme un alcool, à une température comprise entre 20 et 150°C.

25 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est préparé par réaction d'un phénol de formule :



Formule (III)

sur un excès d'épihalogénhydrine comme l'épichlorhydrine ou
 l'épibromhydrine, en présence d'un catalyseur comme le chlorure de
 benzyltriméthylammonium, entre 110 et 130°C, R, R', R₁ et n étant
 5 tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

9. Nouveaux médicaments utiles pour leurs propriétés
 diurétiques et éventuellement β₁ bloquantes, caractérisés en ce
 qu'ils contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des
 revendications 1 à 6.